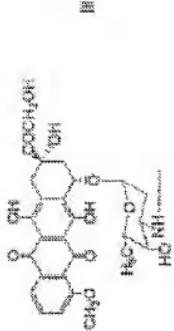


Bibliographic data	
Publication number:	JP5000955 (A)
Publication date:	1993-01-08
Inventor(s):	SAKURAI YASUHISA; OKANO MITSUO; KATAOKA KAZUNORI; YAMADA NORIKO; INOUE SHOHEI; YOKOYAMA MASAYUKI; SETO TAKASHI; YAMADA YOSHIMI; YOKUMOTO HISAO; SHIBAZAKI CHIEKO ±
Applicant(s):	SAKURAI YASUHISA; NIPPON KAYAKU KK ±
Classification:	
- international:	A61K31/70; A61K31/704; A61K31/785; A61K47/48; A61P35/00; A61K31/70; A61K31/7028; A61K31/74; A61K47/48; A61P35/00; (IPC1-7): A61K31/70; A61K31/785; A61K47/48
- European:	
Application number:	JP19910313805 19911031
Priority number(s):	JP19900301572 19901107

[View INPADOC legal status](#)[Also published as:](#)[JP3310000 \(B2\)](#)[Report a citation error](#)[Translate this text](#)

Abstract of JP 5000955 (A)

PURPOSE: To obtain a carcinostatic agent having high water-solubility and low toxicity by forming a micelle composed of a hydrophilic polymer structure part at the outer side and a polyglutamic acid structure part bonded with hydrophobic carcinostatic substance at the inner side. **CONSTITUTION:** The objective water-soluble polymeric carcinostatic agent is composed of a block copolymer having a hydrophilic polymer structure part (especially preferably a polyethylene glycol structure) and a carcinostatic substance (especially preferably adriamycin) on the side chain, e.g. the polymer of formula I (R1 is alkyl; R2 is bonding group; R is OH or residue of carcinostatic substance; n) is 5-1,000; (m) is integer of 1-300; at least one of R is residue of carcinostatic substance); The bonding amount of the carcinostatic substance can be increased without lowering the water-solubility of the agent and the uniformity of chemical structure can be improved by forming a micelle containing the hydrophilic polymer structure part at the outer side and the polyglutamic acid structure part bonded with hydrophobic carcinostatic substance at the inner side. The compound of formula II is a carrier for supporting the agent and the compound of formula III is a residue of the carcinostatic substance.



Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(51)Int.Cl.⁵
A 6 1 K 31/785
47/48
// A 6 1 K 31/70

識別記号 店内整理番号
A DU 8314-4C
B 7329-4C
8314-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数12(全 11 頁)

(21)出願番号 特願平3-313805

(22)出願日 平成3年(1991)10月31日

(31)優先権主張番号 特願平2-301572

(32)優先日 平2(1990)11月7日

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 591265312

桜井 靖久

東京都杉並区永福3-17-6

(71)出願人 000004086

日本化薬株式会社

東京都千代田区富士見1丁目11番2号

(72)発明者 桜井 靖久

東京都杉並区永福3-17-6

(72)発明者 関野 光夫

千葉県市川市国府台6-12-12

(74)代理人 井理士 川口 義雄 (外3名)

最終頁に統く

(54)【発明の名稱】 水溶性高分子抗癌剤及び薬物担持用担体

(57)【要約】

【目的】 水溶性高分子抗癌剤及び薬物担持用担体を提供すること。

【構成】 親水性高分子構造部分と、側鎖に抗癌性物質を結合したポリグルタミン酸構造部分とを有するプロック共重合体からなる水溶性高分子抗癌剤で、水中でミセルを形成することにより水溶性が向上し、高い抗癌効活性をもつという特徴がある。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 親水性高分子構造部分と、側鎖に抗発性物質を結合せしめたポリグルタミン酸構造部分とを有するブロック共重合体からなる水溶性高分子抗発剤。

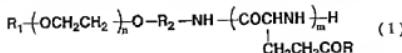
【請求項2】 抗発性物質結合ポリグルタミン酸構造部分を内側に、親水性高分子構造部分を外側とするミセルを形成するものである請求項1記載の水溶性高分子抗発剤。

* 【請求項3】 親水性高分子構造部分が、ポリエチレングリコール構造を有する請求項1又は2記載の水溶性高分子抗発剤。

【請求項4】 抗発性物質がアドリマイシンである請求項1、2又は3記載の水溶性高分子抗発剤。

【請求項5】 下記式(1)で表される請求項1記載の水溶性高分子抗発剤。

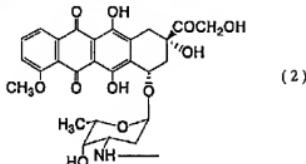
* 【化1】



(式中、R₁は低級アルキル基を表し、R₂は結合基を表し、またRはそれぞれ独立して水酸基又は抗発性物質の残基を表し、nは5～1,000、mは1～300の整数を示すが、Rの少なくとも1つは抗発性物質の残基を表すものとする。)

【請求項6】 抗発性物質の残基が、

【化2】



※である請求項5記載の水溶性高分子抗発剤。

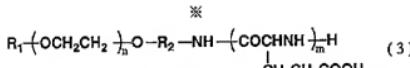
【請求項7】 R₁がメチル基である請求項5又は6記載の水溶性高分子抗発剤。

【請求項8】 R₂が炭素数2～4のアルキレン基である請求項5、6又は7記載の水溶性高分子抗発剤。

【請求項9】 親水性高分子構造部分と、ポリグルタミン酸構造部分とを有するブロック共重合体からなる薬物担持用担体。

20 【請求項10】 下記式(3)で表される請求項9記載の薬物担持用担体。

【化3】



(式中、R₁は低級アルキル基を表し、R₂は結合基を表し、nは5～1,000、mは1～300の整数を示す。)

【請求項11】 R₁がメチル基である請求項10記載の薬物担持用担体。

【請求項12】 R₂が炭素数2～4のアルキレン基である請求項10又は11記載の薬物担持用担体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、親水性高分子構造部分と、側鎖に抗発性物質を結合せしめたポリグルタミン酸構造部分とを有するブロック共重合体からなる水溶性高分子抗発剤及び、薬物担持用担体に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 従来の低分子の抗発剤の多くは、その強烈な副作用のため投与量が制限され、充分な治療効果をあげることが困難である。また固形癌や薬剤耐性癌に対する有効な抗発剤が無いこと等多くの治療上の問題点がある。

【0003】 低分子抗発剤を高分子に結合させることにより、抗発剤の体内動態を改善し、副作用を抑える等、

30 治療上の有用性を増す試みは幾つかなされている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかし、それらの試みに使用された高分子は単一成分からなるホモポリマーか不均一な共重合体であり、有用な高分子抗発剤に利用できる高分子担体とはいえない。例えば、Makromol. Chem., Rapid Commun. 8, 431～435 (1987) に示されるポリエチレンジリコール-ポリアスパラギン酸ブロック共重合体を担体とした場合は構造が単一ではない等、従来の共重合体の高分子担体には、その均一性が充分ではないという欠点がある。また多くの高分子担体は、薬効を上げるために抗発性物質(低分子抗発剤)の結合量を多くすると、抗発性物質が疎水性であるため高分子抗発剤の水溶性が低下するという欠点がある。

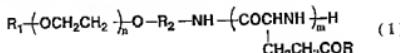
【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、従来の高分子抗発剤の持つ欠点を解決するために競合検討した結果、親水性高分子構造部分と側鎖に抗発性物質を結合せしめたポリグルタミン酸構造部分とを有するブロック共重合体からなる高分子抗発剤は、親水性高分子構造部分

を外側に、親水性の抗発性物質結合ポリグルタミン酸構造部分を内側にしたミセルを形成することで、抗発性物質の結合量を多くしてもその水溶性は低下しないこと、化学構造的に均一性が良いこと等を見いだし本発明を完成了した。即ち、本発明は、

(1) 親水性高分子構造部分と、側鎖に抗発性物質を結合せしめたポリグルタミン酸構造部分とを有するプロック共重合体からなる水溶性高分子抗発剤、

(2) 抗発性物質結合ポリグルタミン酸構造部分を内側に、親水性高分子構造部分を外側とするミセルを形成す。¹⁰

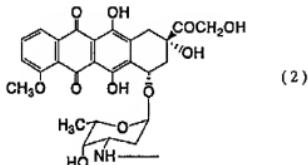


(式中、R₁は低級アルキル基を表し、R₂は結合基を表し、またRはそれぞれ独立して水酸基又は抗発性物質の残基を表し、nは5～1,000、mは1～300の整数を示すが、Rの少なくとも1つは抗発性物質の残基を表すものとする。)

(6) 抗発性物質の残基が、

[0007]

[化5]



*るものである上記(1)記載の水溶性高分子抗発剤、

(3) 親水性高分子構造部分が、ポリエチレンゴム構造を有する上記(1)又は(2)記載の水溶性高分子抗発剤、

(4) 抗発性物質がアドリアマイシンである上記

(1)、(2)又は(3)記載の水溶性高分子抗発剤、

(5) 下記式(1)で表される上記(1)記載の水溶性高分子抗発剤、

[0006]

[化4]

*である上記(5)記載の水溶性高分子抗発剤、

(7) R₁がメチル基である上記(5)又は(6)記載の水溶性高分子抗発剤、

(8) R₁が炭素数2～4のアルキレン基である上記(5)、(6)又は(7)記載の水溶性高分子抗発剤、

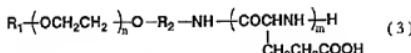
(9) 親水性高分子構造部分と、ポリグルタミン酸構造部分とを有するプロック共重合体からなる薬物担持用担体、

(10) 下記式(3)で表される上記(9)記載の薬物担持用担体、

[0008]

[化6]

※



(式中、R₁は低級アルキル基を表し、R₂は結合基を表し、nは5～1,000、mは1～300の整数を示す。)

(11) R₁がメチル基である上記(10)記載の薬物担持用担体、

(12) R₁が炭素数2～4のアルキレン基である上記(10)又は(11)記載の薬物担持用担体、

に関する。

[0009] 本発明における親水性高分子構造部分の構造としては、例えばポリエチレンゴム、ポリサッカライド、ポリアクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリアミノ酸、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリビニルビロドン、キトサン等の構造が挙げられるが、親水性高分子構造であれば特に限定されない。特に好ましい構造は、ポリエチレンゴム構造である。

[0010] ポリグルタミン酸構造部分に結合させる抗発性物質としては、アドリアマイシン、ダウノマイシン

ン、ビノルビン、メトトレキセート、マイトマイシンC、エトボシド、シスプラチニ等の抗発性物質及びその誘導体が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

[0011] 上記式(1)及び式(3)において、R₂は、本発明の水溶性高分子抗発剤の水溶性を損なわない限り(好ましくは、更にミセル形成能を損なわない限り)、特に限定されず、親水性高分子構造部分の末端にポリグルタミン酸構造部分を形成させる際、親水性高分子構造部分を構成することになる化合物の末端を該形成に適した構造に変換するために使用した方法及び化合物に対応した構造をとり、例えばエチレン基(—CH₂CH₂—)、プロピレン基(—CH(CH₃)CH₂—)、トリメチレン基(—CH₂CH₂CH₂—)、ブチレン基(—CH₂CH(CH₃)CH₂—等)等の炭素数2～8、好ましくは炭素数2～4のアルキレン基等が挙げられるが特に限定されない。

[0012] 本発明の水溶性高分子抗発剤は、水溶性で

ある限りその分子量は特に限定されないが、好ましくは1,000～10,000、特に好ましくは5,000～50,000である。

【0013】本発明の水溶性高分子抗癌剤中の、親水性高分子構造部分と側鎖に抗癌性物質を結合せしめたポリグルタミン酸構造部分の割合は本発明の高分子抗癌剤の水溶性が保たれる限り特に限定されないが、好ましくは1:0.1～1:0(重量比)、特に好ましくは1:0.2～5(重量比)である。前記式(1)の水溶性高分子抗癌剤及び式(3)の薬物担持用担体において、R₁はメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等の低級アルキル基を表すが、好ましいものはメチル基である。また、nは5～1,000であるが、好ましくは15～250であり、mは1～300であるが、好ましくは10～100である。

【0014】本発明において、ポリグルタミン酸構造の側鎖に結合させる抗癌性物質の量は特に限定されず、任意の結合量とすることが可能であるが、本発明の水溶性高分子抗癌剤中に含まれる上記側鎖に結合した抗癌性物質の量は、通常3～80重量%であり、好ましくは5～60重量%である。しかしながら、本発明の高分子抗癌剤の水溶性が損なわれない限り、可能な限り多く結合させることにならん問題はない。

【0015】本発明の水溶性高分子抗癌剤及び薬物担持用担体は種々の方法により製造することができる。例えば、親水性高分子構造部分を構成することになる化合物(例えば、ポリエチレングリコール、ポリサッカライド、ポリアクリラミド、ポリメタクリラミド、ポリアミノ酸、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリビニルビロドリン、キトサンあるいはこれらの誘導体)もしくはその末端を変性したものがグルタミン酸導体を重合反応させ保護基を含む場合はその後保護基を除去するか、又は親水性高分子構造部分を構成することになる化合物もしくはその末端を変性したものがポリグルタミン酸もしくはグルタミン酸誘導体のポリマーを反応させ、保護基を含む場合は保護基を除去することにより薬物担持用担体が得られる。

【0016】親水性高分子構造部分を構成することになる化合物の末端の変性は公知の方法によって行うことができ、例えば、水酸基をアミノ基に変換する方法としてエチレンイミン等を反応させる方法、アクリロニトリルやメタクリロニトリル等にマイケル付加後ニトリル基を還元しアミノ基に変換する方法、水酸基をハロゲン基に置換した後エタノールアミン等のアルコールアミンを反応する方法、水酸基を直接ニトリル基に変換後還元しアミノ基に変換する方法等で行うことができる。

【0017】また、保護基を除去する方法は、アルカリによる方法、酸による方法及び還元による方法が可能であり、公知の方法により行うことができる。なお、酸による方法及び還元による方法では光学活性体の共重合体

が得られる。

【0018】この薬物担持用担体に、前記側鎖に結合させる抗癌性物質を反応させることにより本発明の水溶性高分子抗癌剤が得られる。この反応は、ペプチド結合生成法として知られる公知の常法に準じて行うことができる。例えば、酸塩化物法、酸無水物法、カップリング法等が使用できるが、縮合剤を使用するカップリング法が望ましい。ここで使用する縮合剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC·HCl)、ジシクロヘキシカルボジイミド(DCC)、カルボニルジメタゾール(CDI)、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキシキノリン(EDDQ)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)等が使用できる。この際、N-ヒドロキシカクシニミド(HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネ-2,3-ジカルボン酸イミド(HONB)等中間体として活性エストラクションをとることにより反応を早めさせる物質を共存させてもよい。

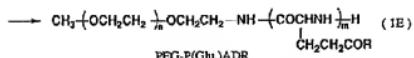
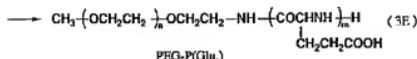
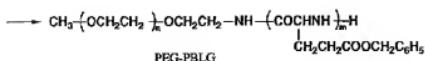
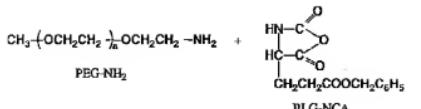
【0019】以下に、ポリエチレングリコール誘導体由來の親水性高分子構造部分とポリグルタミン酸構造部分とからなるブロック共重合体で、アドリアマイシンをポリグルタミン酸の側鎖に結合させた高分子抗癌剤の場合を例に、本発明をさらに詳細に説明する。

【0020】この水溶性高分子抗癌剤の合成は、以下の反応式に示すごとく行うことができる。即ち、 γ -ベンジル- γ -レーグルタメート- N -カルボン酸無水物(BLG-NCA)を、片末端にストキシ基等のアルコキシ基を有し、他の片末端に1級アミノ基を有するポリエチレングリコール(好ましくは分子量250～20,000)を開始剤として、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロスタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジオキサン等の溶媒中で開環重合させ、ポリエチレングリコール-ボリ(γ -ベンジル- γ -レーグルタメート)ブロック共重合体(PEG-PBLG)を得、次いでこのPEG-PBLGのベンジルエステルを加水分解して本発明の薬物担持用担体であるポリエチレングリコール-ポリグルタミン酸ブロック共重合体(PEG-P(Glu))を得る。このPEG-P(Glu)に抗癌性物質のアドリアマイシン塩酸塩とEDC、DCC等の縮合剤を加え、溶媒中で反応させることにより、アドリアマイシンの1級アミノ基とポリグルタミン酸の側鎖カルボキシル基とをアミド結合で結合させ、水溶性高分子抗癌剤(PEG-P(Glu)ADR)を得る。

【0021】

【化7】

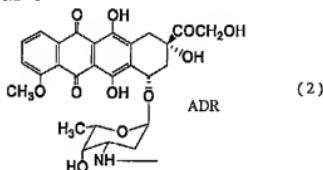
7



(式中、Rは水酸基あるいは

[0022]

[化8]



を表し、nは5～1,000、mは1～300の整数を示すが、Rの少なくとも1つは、前記式(2)を表すものとする。)ポリグルタミン酸(P(Glu.))部分の分子量は、好ましくは1,290から5,000まで可変であり、また、アドリマイシンの置換率(ポリグルタミン酸部分のカルボキシル基の数のうちのアドリマイシンが結合したカルボキシル基の割合)は例えば0.3～1.000まで可能である。また、アドリマイシンの薬物持続用担体への結合率(反応器に仕込んだアドリマイシンのうち反応したアドリマイシンの割合)は、ポリエチレンジリコール-ポリアスパラギン酸ブロック共重合体を用いた場合の3.3、3%に比べ9.5%以上と著しく良好され(実験例1)、高価なアドリマイシンの損失なしに本発明の水溶性高分子抗凝剤を調製することができる。

【0023】本発明の水溶性高分子抗凝剤は、高いアドリアマイシン置換率にもかかわらず良好な水溶性を有しており、凍結乾燥したり濃縮してもその水溶性は保たれている。

【0024】本発明の水溶性高分子抗癌剤の抗癌活性は、表1に示すように元のアドリアマイシン自体よりも

(F)

8

高いものである。又、アドリアマイシン結合ポリエチレングリコール-ボリアスパラギン酸ブロック共重合体に比べ低い投与量で高い抗癌活性を示す。しかもその高い抗癌活性はアドリアマイシンよりも少ない副作用の範囲で達成される。本発明の水溶性高分子抗癌剤は、一般的に使用される種々の剤型、例えば固形剤、軟膏、液剤等の形で使用しうるが、通常注射剤として使用され、その投与量は、1週間当たり1～3回投与で、総量100～1,000 mg/m²/週程度である。

【0025】

30 具体的に説明する。

【0026】実施例1

アーベンジルーレーグルタメート-N-カルボン酸無水物(BLG-NCA) 5.0 gをN'-ジメチルホルムアミド(DMF) 10 ml, クロロホルム 4.5 mlに溶解した。片末端メトキシ基, 片末端アミノ基のポリエチレングリコール(分子量5, 100)をクロロホルム4.5 mlに溶解し, その溶液をBLG-NCA溶液に加えた。室温で70時間反応させた後に, 反応混合液をイソブロピルエーテル2リットルに滴下した。沈殿したポリマーを濾過して回収し, イソブロピルエーテルで洗浄した後に真空乾燥してポリエチレングリコールポリ(アーベンジルーレーグルタメート)ブロック共重合体(P-EG-PBLG) 8.9, 9.7 g(収率9.8, 0%)を得た。

【0027】PEG-PBLG 3. 5 g を 1 N 水酸化カリウムに懸濁しながら室温でベンジルエステルを加水分解した。コロリマーが溶解した後、酢酸で pH を酸性とし、透析膜（分画分子量 = 1, 000）を用いて水中で透析した。膜内の溶液を凍結乾燥してポリエチレンジリコール-ボリグルタミン酸プロック共重合体 (PEG-
50 - P(Glu.)₁) 1. 95 g (収率 6.3%) を得た。

得られた薬物担持用担体であるPEG-P (Glu.) は前記式(3)の構造を有し、R₁はメチル基、R₂はエチレン基、n=116、m=42である。

【0028】このPEG-P (Glu.) 810mgを水に溶解した。アドリアマイシン塩酸塩300mgをDMFに溶解し、トリエチルアミン113μlを加えアドリアマイシンを遊離させた後、PEG-P (Glu.) 水溶液を加えた。この混合溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド(EDC)187μlを加えて、0℃で4時間反応させた。反応混合液を透析膜(分画分子量-1,000)を用いて0、1M酢酸ナトリウム緩衝液(pH4.5)中で3時間透析した。透析後、ADVANTEC UK-10(分画分子量=1,000,000)の限外濾過膜で外限外濾過して、未反応のアドリアマイシンやその他の低分子物質を除いた。その後、膜上の溶液を凍結乾燥してアドリアマイシン結合ポリエチレングリコール-ポリグルタミン酸(PEG-P (Glu.) ADR) 1.05gを得た。

【0029】得られた水溶性高分子抗腫瘍剤であるPEG-P (Glu.) ADRは前記式(1)の構造を有し、R₁はメチル基、R₂はエチレン基、n=116、m=42でR₁の一部は水酸基で残りは前記残基(2)であり、PEG-P (Glu.) ADR中のアドリアマイシンの含有率は、PEG-P (Glu.) ADRの全重量に対して26.0重量%であり、アドリアマイシンの結合率(使用した原料アドリアマイシン中の結合したアドリアマイシンの割合)は99.8%であった(紫外分光光度計で485nmの吸収より)。本ブロック共重合体を使用した場合、公知のポリエチレングリコール-ボリアスパラギン酸ブロック共重合体(Makromol. Chem. Rapid Commun. 8, 431-435 (1987))を担体として使用した場合の結合率3*

*3.3%に比べ大幅な改良が可能となった。

【0030】また、本方法でアドリアマイシンの仕込み量を600mg及び150mgに変えることによりアドリアマイシン結合量(含有率)がPEG-P (Glu.) ADRの全量に対し、4.0.1重量%及び14.5重量%のものを合成した。アドリアマイシン結合量の多いものも良好な水溶性を示した。

【0031】実施例2

実施例1で合成した水溶性高分子抗腫瘍剤PEG-P (Glu.) ADRのミセル径を、レーザー光散乱法により測定した。PEG-P (Glu.) ADR(PEGの分子量5,100、P (Glu.) の分子量5,360、アドリアマイシンの結合量2.6重量%)の水中でのミセル径は、5.0nmであった。またこの試料を2分間超音波処理した場合、元のピークはほとんど1nmで低分子側に移動することより、本水溶性高分子抗腫瘍剤が水系溶媒中でミセルを形成することが判る。

【0032】参考例1

CDF1マウスのマウスの背側部皮下にマウス大腸癌C02lon 26細胞を移植し、腫瘍の体積が100mm³前後に達した時点から実施例1で得たPEG-P (Glu.) ADR(ADR結合量14.5重量%のもの)又はアドリアマイシン塩酸塩(ADR)を4日間隔1回、計3回静脈内投与し、進行癌に対する効果を検討した。各薬剤は生理食塩水に用時溶解して用いた。なお、PEG-P (Glu.) ADRはアドリアマイシン塩酸塩に換算した投与量を用いた。薬剤の抗腫瘍効果は、コントロールに対する各群のメディアン生存日数の比T/C(%)と腫瘍増殖曲線から判定した。結果を表1と図2に示す。

【0033】

【表1】

表1 マウス大腸癌Colon 26に対する抗癌活性

サンプル	投与量 (mg/kg)	平均生存日数 (日)	T/C (%)
PEG-P (Glu.) ADR	2.5	45.5	92
PEG-P (Glu.) ADR	5.0	57.5	117
PEG-P (Glu.) ADR	10.0	60.0	177
ADR	2.5	37.5	76
ADR	5.0	35.5	72
ADR	7.5	56.5	115

60日までの結果

無処置群の平均生存日数は、49.3日

図1から明らかなように、アドリアマイシン塩酸塩(ADR)を投与した場合、移植した腫瘍の増殖抑制効果は認められるが腫瘍の縮小はほとんど認められないのに対し、本発明の水溶性高分子抗腫瘍剤を100mg/kg/day(1回当たり)投与した場合、投与30日後には5匹中5匹で移植した腫瘍が消失した。また、後述の比較例1との比較から明らかなように、アドリアマイシン結合ポリエチレングリコール-ボリアスパラギン酸(PEG-P (Asp.))ADRに比べ、本発明の水溶性高分子抗腫瘍剤の場合は、半分の投与量で同様な効果が得られる。

【0034】比較例1
Makromol. Chem. Rapid Commun. 8, 431-435 (1987)と同様にして、アドリアマイシン結合ポリエチレングリコール-ボリアス

パラギン酸(PEG-P(Asp.))ADRを得、こ * 2に示した。
れを用いて参考例1と同様な方法でPEG-P(Asp.)【0035】
p.)ADRの抗腫瘍効果を検討した。結果を表2と図* 【表2】

表2 マウス大腸癌Colon26に対する抗癌活性

サンプル	投与量 (mg/kg)	平均生存日数 (%)	T/C
PEG-P(Asp.)ADR	50	36.0	106
PEG-P(Asp.)ADR	100	54.0	159
PEG-P(Asp.)ADR	200	60.0	177
ADR	5.0	45.0	132
ADR	7.5	49.0	144
ADR	10.0	56.5	166

6日までの結果

無処置群の平均生存日数は、34.0日

PEG-P(Asp.)ADRを用いた場合、200mg/kg/day(1回当り)の投与量で、投与30日後には6匹中5匹で移植した腫瘍が消失した。

【0036】

【発明の効果】本発明の水溶性高分子抗癌剤は、構造的に均一性が良く、抗癌性物質の結合量を多くても良好な水溶性を有している。しかも逆離の抗癌性物質に比較して低い毒性の範囲で高い抗癌効果を示すことより、本発明により極めて有用な医薬を提供できるものであ

る。

【図面の簡単な説明】

【図1】アドリアマイシン塩酸塩又はPEG-P(Glu.)ADRを投与した場合のマウス大腸癌Colon26の腫瘍増殖曲線。

【図2】アドリアマイシン塩酸塩又はPEG-P(Asp.)ADRを投与した場合のマウス大腸癌Colon26の腫瘍増殖曲線。

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

290

291

292

293

294

295

296

297

298

299

300

301

302

303

304

305

306

307

308

309

310

311

312

313

314

315

316

317

318

319

320

321

322

323

324

325

326

327

328

329

330

331

332

333

334

335

336

337

338

339

340

341

342

343

344

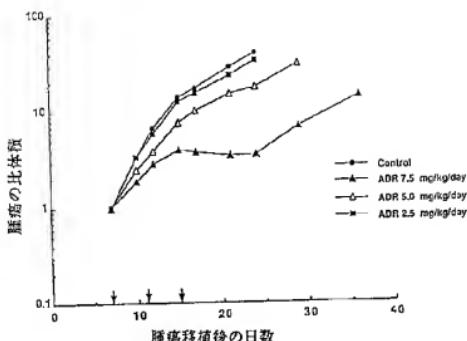
345

346

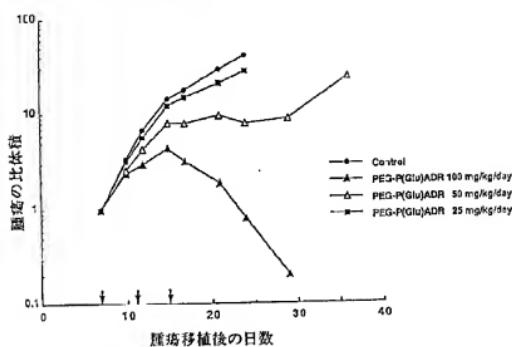
【図1】

図1

1-1. アドリアマイシン塩酸塩投与の場合



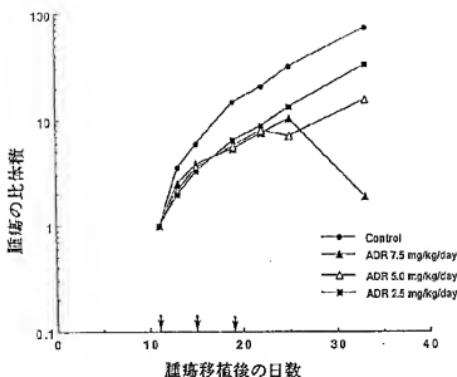
1-2. PEG-P(Glu.)ADR投与の場合



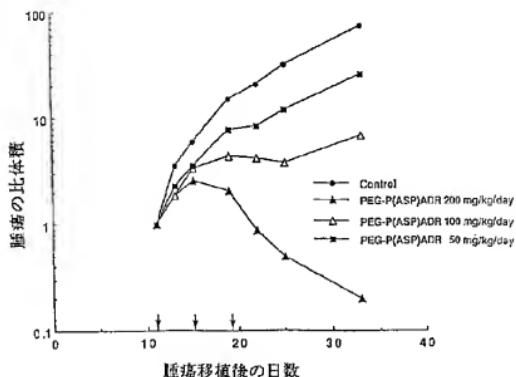
【図2】

図2

2-1. アドリアマイシン塩酸塩投与の場合



2-2. PEG-P(Asp.)ADR投与の場合



【手続補正書】

【提出日】平成3年12月16日

*【補正内容】

【手続補正1】

【0033】

【補正対象書類名】明細書

【表1】

【補正対象項目名】0033

【補正方法】変更

*

表1 マウス大腸癌Colon26に対する抗癌活性

サンプル	投与量 (mg/kg)	平均生存日数	T/C (%)
PEG-P (Glu.) ADR	25	45.5	92
PEG-P (Glu.) ADR	50	57.5	117
PEG-P (Glu.) ADR	100	60.1	122
ADR	2.5	37.5	76
ADR	5.0	35.5	72
ADR	7.5	56.5	115

60日までの結果

無処置群の平均生存日数は、49.3日

図1から明らかなように、アドリアマイシン塩酸塩 (ADR) を投与した場合、移植した腫瘍の増殖抑制効果は認められるが腫瘍の縮小はほとんど認められないのに対し、本発明の水溶性高分子抗腫瘍剤を 1.00 mg/kg/day (1回当り) 投与した場合、投与30日後には5匹中5匹で移植した腫瘍が消失した。また、後述の比較例1との比較から明らかなように、アドリアマイシン結合ポリエチレングリコール-ポリアスパラギン酸 (PEG-P (Asp.) ADR) に比べ、本発明の水溶性高分子抗腫瘍剤の場合は、半分の投与量で同様な効果が得ら

れる。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

【補正内容】

【0035】

【表2】

表2 マウス大腸癌Colon26に対する抗癌活性

サンプル	投与量 (mg/kg)	平均生存日数	T/C (%)
PEG-P (Asp.) ADR	50	36.0	106
PEG-P (Asp.) ADR	100	54.0	159
PEG-P (Asp.) ADR	200	60.1	177
ADR	5.0	45.0	132
ADR	7.5	49.0	144
ADR	10.0	56.5	166

60日までの結果

無処置群の平均生存日数は、34.0日

PEG-P (Asp.) ADRを用いた場合、2.00 mg/kg/day (1回当り) の投与量で、投与30日後には6匹中5匹で移植した腫瘍が消失した。

フロントページの続き

(72)発明者 片岡 一則
千葉県柏市大室1083-4、柏ビレジ141-
9
(72)発明者 山田 則子
東京都板橋区前野町6-10 前野町ハイツ
1-601
(72)発明者 井上 祥平
東京都豊島区千早4-18-5-206

(72)発明者 横山 昌幸
千葉県松戸市新松戸3-170、MBSハイ
ツB-201
(72)発明者 ▲勢▼藤 隆
群馬県前橋市下川町45-3
(72)発明者 山田 好美
群馬県多野郡新町1393-2
(72)発明者 浴本 久雄
東京都北区志茂2-11-1-803
(72)発明者 柴崎 千恵子
東京都北区東十条6-5-19-203